

• 论 著 •

化学发光免疫法检测血清 PSA 水平在乳腺癌诊断和预后评估中的应用

王建国¹, 史春云², 王淑仙¹, 丑广程¹, 梁淑新¹, 陈占良¹

(1. 河北大学附属医院检验科, 河北保定 071000; 2. 河北省保定市儿童医院内四科 071000)

摘要:目的 探讨血清前列腺特异性抗原(PSA)在乳腺癌诊断和预后评估中的价值。方法 采用化学发光免疫法测定 97 例乳腺癌患者、74 例乳腺增生患者和 50 例健康对照者的血清 PSA 水平, 评价其在乳腺诊断和预后评估中的价值。结果 在所有女性血清中均有一定的 PSA 水平表达, 且随着疾病恶性程度的升高其水平可明显增高。而在乳腺癌患者中, PSA 水平与临床分期呈明显负相关。结论 PSA 水平在女性乳腺癌诊断和预后评估中具有重要的临床应用价值。

关键词:表位; 乳腺肿瘤; 诊断; 预后; 化学发光免疫法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.010.009 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2011)10-1039-02

Application of serum prostate specific antigen level detected by chemiluminescence immunoassay in the diagnosis and prognosis of breast cancer

Wang Jianguo¹, Shi Chunyun², Wang Shuxian¹, Chou Guangcheng¹, Liang Shuxin¹, Chen Zhanliang¹

(1. Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China;

2. No. 4 Department of Internal Medicine, Baoding Children's Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical value of serum prostate specific antigen(PSA) in the diagnosis and prognosis of breast cancer. **Methods** 97 cases of patients with breast cancer, 74 with hyperplasia of mammary glands and 50 healthy women were enrolled and detected for the concentration of serum PSA by chemiluminescent immunoassay and the diagnostic and prognostic value of PSA in breast cancer were evaluated. **Results** There were different expression levels of PSA in serum of all detected women and the more serious the disease, the higher the serum concentration. In patients with breast cancer, there were negative correlation between the concentration of serum PSA and clinical stage. **Conclusion** Examination of serum PSA can have important clinical value in the diagnosis and prognosis of breast cancer.

Key words: epitopes; breast neoplasms; diagnosis; prognosis; chemiluminescent immunoassay

近年来研究发现, 前列腺特异性抗原(PSA)并非前列腺所特有, 亦存在于女性多种组织和体液中^[1-2]。另有研究报道, 女性体内的 PSA 主要来源于乳腺^[3]。为此, 本文应用化学发光免疫法(CLIA)检测女性乳腺癌患者血清中游离 PSA(FPSA)和总 PSA(TPSA)水平及其比值, 并与临床分期等临床指标相联系, 探讨其在乳腺癌诊断和预后评估中的应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 健康对照组: 50 例均为河北大学附属医院健康体检女性, 年龄 36~59 岁, 平均 46.5 岁, 经检查排除乳腺疾病; 良性对照组: 74 例乳腺良性增生患者, 均来自河北大学附属医院门诊及住院患者, 年龄 32~65 岁, 平均 43.9 岁, 经乳腺组织影像学诊断、活检或术后病理证实; 乳腺癌组: 97 例均为河北大学附属医院住院患者, 诊断标准严格按国际抗癌协会 TNM 分期法, 年龄 35~68 岁, 平均 47.6 岁, 经乳腺组织影像学诊断、活检或术后病理证实^[4]。

1.2 仪器及试剂 采用美国雅培公司 Architect CI8200 型全自动化学发光免疫分析仪; 试剂、标准品及质控品均为美国雅培公司原装进口产品。严格按说明书操作, 根据化学发光发射量, 计算各标志物水平, 检测灵敏度 0.01 ng/mL。

1.3 方法 采集月经前空腹外周血 2 mL, 以离心半径 8 cm, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 备用。结果判断: 阳性界

定值分别为 FPSA>0.02 ng/mL, TPSA>0.36 ng/mL, F/T>0.15, 超过此值即为阳性结果。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 10.0 统计软件对资料进行处理。计量资料结果用($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组均数间比较采用 *t* 检验。3 组均数间的比较先行方差齐性检验, 如果方差齐, 采用方差分析, 两两比较用 LSD 法; 如果方差不齐, 则采用 Welch 法分析, 两两比较采用 Dunnett's T3 法。计数资料采用 χ^2 检验, 用 Bonferroni 法进行两两比较。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同乳腺疾病组间血清 FPSA、TPSA 水平及 F/T 比值的比较, 见表 1。

2.2 PSA 对乳腺癌诊断的临床评价, 见表 2。

表 1 不同乳腺疾病组间血清 FPSA、TPSA 水平及 F/T 比值的情况($\bar{x} \pm s$)

组别	FPSA(ng/mL)	TPSA(ng/mL)	F/T
健康对照组	0.010±0.006	0.128±0.076	0.09±0.06
良性对照组	0.016±0.007*	0.150±0.108	0.12±0.06*
乳腺癌组	0.021±0.023*#	0.283±0.273*#	0.33±0.23*#
<i>F</i>	7.905	14.594	53.565
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01

*: *P*<0.05, 与健康对照组比较; #: *P*<0.05, 与良性对照组比较。

表 2 PSA 对乳腺癌诊断的临床评价

组别	阳性	特异	阳性预示	阴性预示	诊断准确
FPSA[n(%)]	30(30.9)	33(44.6)	72(42.3)	56(33.0)	63(36.8)
TPSA[n(%)]	23(23.7)	25(33.8)	55(31.9)	43(25.3)	48(28.1)
F/T[n(%)]	44(45.4)*#	43(58.1)#	100(58.7)*#	77(44.8)#	87(50.9)*#

续表 2 PSA 对乳腺癌诊断的临床评价

组别	阳性	特异	阳性预示	阴性预示	诊断准确
χ^2	10.608	8.865	24.483	15.274	19.099
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01

*: $P < 0.05$, 与 FPSA 比较; #: $P < 0.05$, 与 TPSA 比较。

2.3 乳腺癌不同临床分期血清 FPSA、TPSA 水平及 F/T 比值的比较, 见表 3。

表 3 乳腺癌不同临床分期血清 FPSA、TPSA 水平及 F/T 比值的比较($\bar{x} \pm s$)

临床分期	FPSA(ng/mL)	TPSA(ng/mL)	F/T
I ~ II 期	0.023 ± 0.024	0.331 ± 0.381	0.41 ± 0.33
III 期	0.017 ± 0.008	0.173 ± 0.141 *	0.13 ± 0.05 *
IV 期	0.011 ± 0.007 * #	0.131 ± 0.091 *	0.10 ± 0.07 *
F	3.117	4.473	17.372
P	<0.05	<0.05	<0.01

*: $P < 0.05$, 与 I ~ II 期比较; #: $P < 0.05$, 与 III 期比较。

3 讨 论

PSA 是 1 种糖蛋白, 相对分子质量 $(33 \sim 34) \times 10^3$, 由含 240 个氨基酸的多肽链组成, 是 1 种丝氨酸蛋白酶, 具有类似胰蛋白酶和糜蛋白酶的活性。自 20 世纪 90 年代以来, 它已被公认为前列腺癌最主要的血清学标志物^[5]。而近年来的研究表明, PSA 也存在于前列腺以外的多种体液中, 如血液、尿液、唾液、胸腔积液、腹腔积液, 甚至存在于女性体内, 如哺乳期妇女乳汁、怀孕妇女的羊水和胎盘中^[6]。在血液中, PSA 主要以两种分子形式存在^[7]: 结合形式(与蛋白酶抑制因子结合)与非结合形式(或游离形式)。FPSA 占总 PSA 的 10% ~ 30%, 大约 70% ~ 90% 的 TPSA 与 α_1 -抗胰蛋白酶(ACT)结合, 形成复合物(PSA-ACT 复合物)。

PSA 是激肽释放酶基因家族(KLKs)中 KLK3 的表达产物, 能刺激细胞生长, 促进血管形成, 降解细胞基层, 在恶性肿瘤尤其是性激素相关肿瘤如前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌的发生、发展中发挥作用^[8-9]。乳腺癌是与雌激素水平密切相关的恶性肿瘤, 现有的研究发现乳腺癌组织中 KLKs 的表达异常^[10]。研究表明, 女性体内 KLK3 编码的产物 PSA 主要来源于乳腺组织, 即作为 1 种激素应答的效应分子, PSA 的基因转录受雄激素、孕激素、糖皮质激素以及肾上腺激素与其受体结合的调节, 该发现使 PSA 逐渐应用于乳腺癌的诊断中, 且越来越受到重视^[11]。

本文运用 CLIA 法检测血清 PSA 水平, 结果显示, 在所有女性血清中均有不同水平的 FPSA 和 TPSA 存在, 结合 PSA 是前列腺癌主要的血清学标志物, 提示 PSA 并不是 1 种组织特异性或性别特异性抗原。另外, 乳腺癌组和良性对照组血清 FPSA、TPSA 水平和 F/T 比值均明显高于健康对照组, 3 组间两两比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示血清 FPSA、TPSA 水平和 F/T 比值在乳腺疾病的诊断方面具有重要临床价值。

以 FPSA > 0.02 ng/mL、TPSA > 0.36 ng/mL、F/T > 0.15 为阳性界定值。在 97 例乳腺癌患者, FPSA 阳性 30 例, 阳性表达率 30.9%; TPSA 阳性 23 例, 阳性表达率 23.7%; F/T 阳性 44 例, 阳性表达率 45.4%。经 χ^2 检验, 三者之间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 经两两比较, F/T 的阳性率显著高于 FPSA 和 TPSA ($P < 0.05$); 后两者之间比较, 差异无统计学

意义($P > 0.05$), 提示 F/T 在乳腺癌诊断阳性率方面明显优于 FPSA 和 TPSA。

临床研究表明, 女性体内产生 PSA 的主要来源是乳腺组织, 其次是尿道旁腺和妊娠妇女的胎盘等组织。Yu 等^[12]报道, 在乳腺组织中, PSA 阳性表达率与肿瘤的临床分期和大小呈负相关, PSA 的存在表明乳腺癌预后良好, 所以, PSA 可作为乳腺癌患者预后评估良好的标志, 这与本研究结果相似。本文结果显示, 随着乳腺癌临床分期的逐渐加重, 血清 PSA 水平明显减少, 即呈负相关。经统计学处理, FPSA、TPSA 和 F/T 在 I ~ II 期和 IV 期患者血清水平中比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而肿瘤临床分期是公认的乳腺癌预后评估的重要指标, 所以在乳腺癌患者血清中, 高水平 PSA 是预后良好的 1 个指标, 检测血清中 PSA 水平在判断乳腺癌良、恶性及预后评估方面具有重要临床意义。

通过本组数据分析, 血清 PSA 水平的测定尤其是 F/T 比值在乳腺癌诊断和预后评估方面具有重要临床价值, 值得临床推广应用。

参考文献

[1] Mannello F, Gazzanelli G. Prostate-specific antigen; a further player in the field of breast cancer diagnostics[J]. Breast Cancer Res, 2001, 3(4): 238-243.

[2] 王仁顺, 莫克俭, 谢衡生, 等. 前列腺特异性抗原并非特异[J]. 中华泌尿外科杂志, 1999, 20(5): 313-314.

[3] Jongsma J, Ooman MH, Noordzij MA. Androgen deprivation of the prohormone convertase-310 human prostate cancer model system induces neuronendocrine differentiation[J]. Cancer Res, 2000, 6(9): 741-748.

[4] 吴在德, 吴肇汉. 外科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 308-313.

[5] 潘秋荣. 血清 PSA 与 FPSA/TPSA % 检测在前列腺疾病鉴别诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9): 1016-1037.

[6] Black MH, Giai M, Ponzone R, et al. Serum total and free prostate-specific antigen for breast cancer diagnosis in woman[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2): 467-473.

[7] 孙月庭, 刘斌剑. 前列腺特异性抗原在诊断前列腺疾病中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(6): 548-550.

[8] Diamandis EP, Yousef GM, Luo LY, et al. The new human kallikrein gene family: implication in carcinogenesis[J]. Trend End Met, 2000, 11(2): 54-60.

[9] 张淑云, 强水云, 王西京, 等. 血清 TPSA 和 FPSA 检测在乳腺癌诊断中的意义[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(17): 997-999.

[10] Diamandis EP, Yosef GM. Human tissue kallikreins; a family of new cancer biomarkers[J]. Clin Chem, 2002, 48(8): 1198-1205.

[11] 刘铁成, 李德春, 陶仪声. 乳腺癌中 pS2 与 PSA 相关性的研究[J]. 中华全科医学, 2009, 7(10): 1024-1025.

[12] Yu H, Levesque MA, Clark GM, et al. Prognostic value of prostate-specific antigen for woman with breast cancer, a large United States cohort-study[J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(6): 1489-1497.